INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°33

BUSCA REALIZADA EM 19 DE MAIO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 19 ARTIGOS E 17 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

SUMÁRIO

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE \ *ÍNDIA*

Nesse estudo, os autores buscaram artigos que avaliaram pacientes diagnosticados com COVID-19 que tenham recebido hidroxicloroquina (HCQ) isoladamente ou em combinação com outras terapias e que foram comparados a um grupo controle. A busca sistemática foi realizada no PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, medRxiv e literatura cinza até 13 de maio de 2020. Foram incluídos onze estudos: três ensaios clínicos randomizados e oito estudos observacionais. Ao todo, 2.354 pacientes receberam HCQ isoladamente ou em combinação, enquanto 1.952 não receberam. A mortalidade geral não apresentou diferença significativa entre os pacientes que receberam HCQ em comparação com o grupo controle (OR: 1,41, IC 95%: 0,76 – 2,62; p = 0,28). A piora clínica ou a falta de melhora sintomática não diferiram entre os pacientes que recebeu HCQ em comparação com aqueles que não receberam (OR: 1,1; IC 95%: 0,6 – 2,02; p = 0,76). A depuração viral, avaliada por RT-PCR, não diferiu significativamente entre os grupos HCQ e controle (OR: 1,13, IC 95%: 0,26 – 5,01; p = 0,87). A evolução das alterações na tomografia computadorizada do tórax foi relatada apenas em dois estudos; melhoria acentuada foi observada com o uso de HCQ em comparação ao atendimento padrão (OR: 2,68, IC 95%: 1,1 – 6,6; p = 0,03). A incidência de eventos adversos foi significativamente maior em pacientes que fizeram uso de HCQ (OR: 4.1, IC 95%: 1.42 – 11.88; p = 0.009). Os autores concluem que não houve melhora na progressão clínica, mortalidade ou depuração viral em pacientes com COVID-19 tratados com hidroxicloroquina. Além disso, esse grupo de pacientes teve incidência significativamente maior de eventos adversos.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 14 de 16 critérios foram atendidos, o que reflete qualidade metodológica boa. No entanto, no estudo não constam se os autores fizeram uso de um protocolo de revisão ou quais foram os financiadores dos estudos selecionados. Além disso, a dose de HCQ utilizada variou entre os estudos. Os efeitos da combinação HCQ e azitromicina não foram avaliados, considerando o pequeno número dos pacientes que receberam os dois medicamentos. Este artigo ainda não foi avaliado por pares.

SISTEMA COMPLEMENTO

COORTE PROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Estudos preliminares demonstraram que o sistema complemento (parte importante do sistema de defesa imunológico, que também desempenha um papel crítico na promoção do processo inflamatório que leva à lesão tecidual) exerce papel em pacientes com COVID-19. Nesse estudo, os autores avaliaram os níveis plasmáticos de sC5b-9 e C5a como marcadores de ativação do complemento em 58 pessoas, sendo 31 pacientes diagnosticados com COVID-19 (17 com doença moderada e 14, grave) e 27 controles (indivíduos saudáveis). Os níveis plasmáticos de sC5b-9 foram significativamente maiores nos pacientes com doença moderada (mediana 556 ng/mL, IC 95%, 253 – 1223) e grave (746 ng/mL, IC 95%, 465 – 1555) do que nos controles saudáveis (217 ng/mL, IC 95%, 106 – 499) (p = 0,0001 para ambos) e significativamente

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

maior nos pacientes com doença grave em comparação àqueles com doença moderada (*p* = 0,015). Já os níveis plasmáticos de C5a foram significativamente maiores nos pacientes com doença moderada (16,99 ng/mL, IC 95% 9,24 – 22,99) e grave (15,55 ng/mL, IC 95% 10,9 – 21,89) do que nos controles saudáveis (7,28 ng/mL, intervalo 3,47 – 11,83) (*p* = 0,0001 para ambos), porém sem diferença estatística entre os dois grupos. A conclusão dos autores é que a ativação do sistema complemento é frequente em pacientes com COVID-19 e provavelmente está envolvida na fisiopatologia de complicações clínicas. Desse modo, o bloqueio do sistema complemento pode favorecer o tratamento dos pacientes com COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos, o que indica qualidade metodológica boa. Os autores não citaram nenhum fator de confusão durante do estudo ou estratégia para lidar com perdas durante o experimento. Além disso, a análise estatística dos dados demonstra diferenças significativas, mesmo com sobreposição de intervalos de confiança, no entanto, os autores não relatam nenhum ponto de corte para controlar erros de classificação.

SARILUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

O estudo tem como objetivo descrever o efeito do uso de sarilumabe em pacientes com estágio mais grave de pneumonia causada por COVID-19 em uma coorte de 53 pacientes dividida em dois grupos, sem grupo controle, em tratamento ambulatorial (39) e em tratamento de UTI (14). O sarilumabe é um inibidor do receptor de IL-6 usado no tratamento da artrite reumatoide. Os desfechos avaliados neste estudo foram: melhora da pneumonia/prevenção da progressão da doença, admissão na UTI, segurança e melhora clínica (diminuição do suporte de oxigênio), além de alta da UTI. A terapêutica administrada nos pacientes foi, além do sarulimabe: 37 (69,8%) darunavir/ritonavir, 13 (24,5%) lopinavir/ritonavir, enquanto 3 (5,7%) não receberam tratamento antiviral. Além disso, 50 (94,3%) foram tratados com hidroxicloroquina, 45 (74,9%) em dose profilática de heparina e 29 (54,7%) receberam azitromicina. Nenhum paciente estava recebendo glicocorticoides na linha de base. Dentre os 53 pacientes, 39 (73,6%) foram tratados de modo ambulatorial, enquanto 14 (26,4%) receberam sua primeira dose de sarilumabe na UTI. Os autores obtiveram como resultado que o sarulimabe possui uma boa taxa global de eficácia clínica no tratamento da pneumonia por infecção por SARS-CoV-2, em termos de melhora clínica e mortalidade. Observou-se que 83% dos 53 pacientes avaliados, 89,7% na UTI e 64,3% no ambulatório, tiveram melhora de seus sintomas da síndrome respiratória aguda grave com segurança e com taxa de mortalidade de 5,7%. Na UTI, em pacientes com comprometimento pulmonar crítico, o tratamento com sarilumabe resultou em melhora clínica de 92,8% dos pacientes e a taxa de alta da UTI foi de 64,3%, com tempo médio de recuperação de 7 dias. Desses pacientes na UTI, dois foram tratados em curto período de tempo com glicocorticoides. Os autores sugerem que o sarilumabe é seguro pois não foram registrados eventos adversos graves relacionados a ele, bem como nenhuma infecção secundária até o último acompanhamento. Os autores concluem que o sarilumabe é uma estratégia de tratamento válida e segura no tratamento de infecções por SARS-CoV-2 em estágio grave.[3]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9/11 critérios foram atendidos e 1 destes critérios não se aplicava a esse estudo. Algumas das limitações do estudo observadas foram: resguarda um risco de viés por ser estudo aberto e retrospectivo; não houve grupo controle para avaliação dos desfechos; além disso, nos dois grupos avaliados (em ambulatório e na UTI), o número de pacientes não foi semelhante. Por fim, o período de acompanhamento dos pacientes não foi tão longo o suficiente, segundo os autores.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE \ *FRANÇA*

Trata-se de um estudo transversal observacional com o objetivo de avaliar a eficácia da hidroxicloroquina (HCQ) em pacientes internados no hospital com pneumonia causada pela COVID-19, com síndrome respiratória aguda grave, que necessitaram de oxigênio, mas não de terapia intensiva. Para isso, foram incluídos 181 pacientes com idades entre 18 e 80 anos, sendo 84 que receberam HCQ (600 mg/dia em até 48h da internação) e 8 pacientes que receberam HCQ mais de 48 horas após a admissão (grupo tratamento) versus 89 pacientes que receberam tratamento padrão sem HCQ (grupo controle). Nas análises ponderadas, a taxa de sobrevivência sem transferência para a unidade de terapia intensiva no dia 21 foi de 76% no grupo de tratamento e 75% no grupo de controle (razão de risco ponderada de 0,9, intervalo de confiança de 95% de 0,4 a 2,1). A sobrevida global no dia 21 foi de 89% no grupo de tratamento e 91% no grupo de controle (1,2; 0,4 a 3,3). A sobrevida sem síndrome do desconforto respiratório agudo no dia 21 foi de 69% no grupo de tratamento em comparação com 74% no grupo de controle (1,3; 0,7 a 2,6). No dia 21, 82% dos pacientes no grupo de tratamento haviam sido retirados do oxigênio em comparação com 76% no grupo de controle (razão de risco ponderada 1,1, intervalo de confiança de 95% 0,9 a 1,3). Oito pacientes no grupo de tratamento (10%) sofreram modificações eletrocardiográficas que exigiram a interrupção do tratamento. Os autores concluem que os resultados deste estudo não suportam o uso de HCQ em pacientes internados no hospital com COVID-19 que necessitam de oxigênio.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10/11 critérios foram atendidos. Apesar de bem conduzido e utilizar métodos robustos e técnicas estatísticas para extrair inferências causais de dados observacionais, o estudo apresenta algumas limitações, a saber: o tratamento não foi designado aleatoriamente e possíveis fatores de confusão não medidos poderiam influenciar os resultados; o número de pacientes tratados com hidroxicloroquina nos centros era desequilibrado (alguns centros tratavam todos os seus pacientes, enquanto outros não); e, algumas variáveis prognósticas potencialmente importantes não puderam ser balanceadas.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

HIDROXICLOROQUINA E LOPINAVIR/ RITONAVIR

COORTE PROSPECTIVA \ *SUÍÇA*

Trata-se de uma coorte suíça que acompanha pacientes que receberam transplante de órgãos sólidos e que foram diagnosticados com infecção por SARS-CoV-2. De 5000 receptores de transplante, a infecção por SARS-CoV-2 foi diagnosticada em 21 pacientes receptores (10 de rins, 5 de fígado, 2 de rins-pâncreas, 1 de rim-pulmão, 1 de pâncreas, 1 de pulmão e 1 de coração). O tempo médio desde o transplante até a infecção foi de 47 meses (IQR 23 – 97). Havia 6 mulheres (33%) e a idade média foi de 56 anos (IQR 49 – 65). Comorbidades médicas adicionais estavam presentes em 20/21 participantes. O tempo médio desde os primeiros sintomas até o diagnóstico foi de 3 dias (IQR 2-6 dias). Os sintomas mais frequentes de SARS-CoV-2 na apresentação foram febre (76%), tosse seca (57%), náusea (33%), diarreia (33%) e dispneia (30%). 43% dos pacientes necessitaram de oxigenoterapia na admissão. Todos, exceto um paciente, foram admitidos no hospital após infecção por SARS-CoV-2. Cinco pacientes (24%) necessitaram de internação em UTI e 4 deles receberam ventilação mecânica. Comparados aos pacientes não admitidos na UTI, eles tendiam a ser mais velhos (idade mediana 56 *vs.* 68 anos) e a sofrer mais doenças cardiovasculares subjacentes, mas sem diferenças aparentes nas taxas de diabetes e obesidade. Medicamentos com possível atividade anti-SARS-CoV-2 foram administrados a 7 (33,3%) pacientes. A hidroxicloroquina foi administrada a três pacientes admitidos na UTI, e a azitromicina foi co-administrada a um deles. Três pacientes receberam a combinação lopinavir/ritonavir e todos tiveram monitoramento dos medicamentos imunossupressores; 2 não necessitaram de modificação em seu regime imunossupressor, e um paciente teve uma interrupção transitória da azatioprina. O regime imunossupressor global foi modificado em 14 (66,7%) pacientes. A intervenção mais frequente foi a retirada de medicamentos antiproliferativos (micofenolato em 8 e azatioprina em 3 pacientes), com redução concomitante dos inibidores da calcineurina em 3 pacientes. Em 3 pacientes adicionais, a dose de micofenolato foi reduzida em 50%; em um paciente, foi realizada uma redução da dose isolada de tacrolimus. As dosagens de esteroides não foram modificadas. Após uma mediana de 33 dias de acompanhamento, 16 pacientes receberam alta, 3 pacientes ainda estavam internados e 2 pacientes morreu.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos, indicando qualidade metodológica boa. A limitação do estudo se refere à falta de grupo controle.

TOCILIZUMABE

ESTUDO CASO-CONTROLE \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de estudo caso-controle, observacional, que inclui um período de observação desde a internação até a alta ou morte hospitalar realizado em três hospitais da rede Cone Health, na Carolina do Norte, EUA, para avaliação do uso *off-label* de tocilizumabe. Foram incluídos 86 indivíduos dos quais 21 receberam tocilizumabe (14 receberam uma dose fixa de 400 mg e 7 uma dose de 8 mg/kg, sendo dose única máxima de 800 mg). Os modelos de riscos proporcionais de Cox e de efeitos médios de tratamento foram usados para determinar os benefícios de sobrevivência e tratamento, sendo que ambos mostraram

benefícios de sobrevivência a curto prazo. Houve uma redução de 75% no risco de morte hospitalar no grupo caso (HR 0,25; IC 95% 0,07 – 0,90) no modelo de Cox. Essa associação foi confirmada no modelo de efeitos do tratamento, no qual se observou um risco reduzido de 52,7% de morte durante a internação em comparação aos não tratados (RR 0,472; IC95% 0,449 – 0,497). Nos dois modelos, os autores defendem que houve benefício de sobrevida em curto prazo em pacientes com doença grave de COVID-19.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies* 6/10 critérios foram atendidos. O artigo ainda está em base *pré-print*, sendo necessária a avaliação por pares. Trata-se de um estudo que apresenta uma avaliação observacional precoce do tocilizumabe e associação com mortalidade hospitalar. Atualmente, o tocilizumabe está sendo avaliado em um grande estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (COVACTA, NCT04320615, patrocinador: Hoffmann-La Roche) para avaliar a eficácia do medicamento em pacientes com pneumonia grave por COVID-19.

IMUNOMODULADORES E IMUNOSSUPRESSORES

ESTUDO TRANSVERSAL \ *IRÃ E ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O estudo avaliou se há maior risco de incidência de COVID-19 em pacientes com esclerose múltipla (EM) que fazem uso de medicamentos modificadores de doença (MMD – imunomudalórios ou imunossupressores). Em especial, compostos supressores das células B, relacionados à produção de anticorpos, podem estar associados ao risco de infecção por SARS-CoV-2. Com base em um questionário respondido por 712 pacientes com EM, 34 pacientes preenchiam critério de suspeita de COVID-19 (*e.g.* febre, tosse, dificuldade de respiração e tomografia computadorizada indicando pneumonia), sendo que apenas 2 foram hospitalizados com sintomas moderados. Não houve diferença significativa na proporção de indivíduos no grupo suspeito de COVID-19 com relação a usuários de inibidores da célula B e outros MMD (62% *vs.* 41%; $p = 0,059$). Em análise multivariada, pacientes em tratamento de anticorpos da célula B apresentaram risco 3,6 vezes maior de entrar no grupo suspeito de COVID-19 que pacientes que não fazem uso de nenhum MMD (RR 3,6; 95%IC: 1,45-8,68; $p = 0,005$). Por último, pacientes que reportaram algum contato com outra pessoa com sintomas de COVID-19 apresentaram maior risco de compor o grupo com suspeita de COVID-19 (RR 7,23; 95%IC 3,48; 15,02; $p < 0,001$). Os autores discutem que há maior risco de acometimento por COVID-19 em pacientes com EM. Afirmam, por fim, que o isolamento social deve ser um fator positivo para a menor incidência de caso de COVID-19.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* 4/8 critérios foram atendidos, revelando qualidade metodológica baixa. O estudo estabelece uma relação plausível entre indivíduos com imunidade baixa e risco de infecção por COVID-19. Uma limitação do estudo se refere à ausência de teste diagnóstico para inclusão de indivíduos no grupo de acometidos por COVID-19, utilizando apenas a presença de sintomas de COVID-19 para associar os pacientes ao grupo de prováveis doentes. Esta condição inviabiliza qualquer extrapolação do estudo.

CICLESONIDA

RELATO DE CASO \ *JAPÃO*

O artigo descreve um caso de COVID-19 em paciente do sexo masculino, 64 anos de idade, hipertenso. No 11º dia de doença, foi internado em UTI, após ter passado por outros atendimentos anteriores. Foi intubado, ventilado com oxigenoterapia, recebeu reposição de fluídos e antibiótico para infecção secundária (ceftriaxona e azitromicina). No 5º dia de internação (dia 15 de doença), o RT-PCR foi negativo, porém, sem melhora da oxigenação. No 6º dia de internação (16 de doença), o aspirado voltou a ser positivo para SARS-CoV-2, os distúrbios da oxigenação e as alterações radiográficas do tórax persistiram, e recebeu lopinavir 800 mg/ritonavir 200 mg/dia, sem melhora do quadro respiratório. No 8º dia de internação (dia 18 da doença), foi prescrito inalação com ciclesonida (400 µg/d) como anti-inflamatório. No dia seguinte, a oxigenação melhorou e o paciente foi retirado gradualmente da ventilação, sendo extubado 11 dias depois (29º dia de doença), com alta no 34º dia de internação (44 dias de doença). Os autores concluíram que o tratamento com ciclesonida coincidiu com a melhora do paciente e que pode melhorar as condições respiratórias da pneumonia grave por COVID-19, sendo assim, seria digno de mais estudos em ensaios clínicos. Além disso, eles comentam que o uso de lopinavir/ritonavir não alterou a positividade do PCR.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o estudo atendeu 7/8 critérios. Apesar dos autores terem atribuído a melhora clínica ao uso de ciclesonida, outras terapias também foram administradas. Deve-se ressaltar ainda que relatos de caso não produzem evidências científicas robustas para tomada de decisão.

TOCILIZUMABE, HIDROXICLOROQUINA E CORTICOSTEROIDES

SÉRIE DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O artigo descreve as características clínicas, resultados, tratamento e mortalidade entre pacientes com transplante cardíaco ortotópico (TCO) e COVID-19, a partir de prontuário eletrônicos de uma série de casos. Dos 13 casos descritos, todos eram do sexo masculino e negros, com média de idade de 61 ± 12 anos. Para tratamento da COVID-19, foram administrados tocilizumabe em 3 casos (23%), hidroxicloroquina em 8 (62%) e altas doses de corticosteroides em 8 (62%). Seis pacientes foram admitidos em UTI, cinco (83%) utilizaram vasopressores, ventilação mecânica, bloqueio neuromuscular e terapia renal substitutiva contínua; 1 paciente (8%) recebeu vasodilatadores pulmonares inalados, e nenhum recebeu oxigenação por membrana extracorpórea. Antes do diagnóstico da COVID-19, 12 casos eram tratados com um inibidor da calcineurina (83% tacrolimus); 7 (54%), com prednisona; 7 (54%) tratados com micofenolato, sendo este último interrompido em 6 casos antes da internação; e 6 pacientes tiveram redução da dose de tacrolimus. Ao final do acompanhamento (duas semanas), dois casos haviam morrido durante a hospitalização, 2 permaneciam hospitalizados e o restante havia recebido alta. Os autores concluíram que indivíduos negros, do sexo masculino e com TCO tem risco aumentado para COVID-19, no entanto, os sinais e sintomas não diferem daqueles observados na população em geral.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, o artigo atendeu 7/10 critérios. As principais limitações apontadas pelos autores foram o pequeno tamanho amostral e não ser possível obter conclusões sobre tratamentos específicos para a COVID-19 ou sobre o manejo da imunossupressão, apesar de ter havido redução na dose de tacrolimus em metade dos pacientes. Além disso, dois casos permaneceram internados ao final do estudo.

METILPREDNISOLONA

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Neste estudo, os autores descrevem o tratamento de dois pacientes receptores de transplante renal diagnosticados com COVID-19. No primeiro caso, um homem de 48 anos interrompeu o uso de imunossupressores (tacrolimus e micofenolato de mofetila) ao ser diagnosticado com COVID-19. Nos dias seguintes, houve piora no quadro clínico e o paciente precisou ser internado. Após medicação com metilprednisolona (400 mg qd), o paciente apresentou melhora clínica gradual e depuração viral. Voltou a receber imunossupressores e recebeu alta. No segundo relato, uma mulher de 65 anos interrompeu a terapia imunossupressora (tacrolimus, prednisona e micofenolato de mofetila), que tomava desde o transplante renal, no segundo dia após diagnóstico de COVID-19. Uma terapia com arbidol e moxifloxacino foi iniciada, porém não apresentou eficácia e o quadro clínico deteriorou. Assim, a paciente foi medicada com metilprednisolona (40 mg por dia) e imunoglobulina intravenosa (5g qd). Além disso, precisou de ventilador não invasivo (concentração de oxigênio de 50% e fluxo de oxigênio 40 L/min). Os sintomas da paciente foram aliviados gradualmente e ela também recebeu alta. Segundo os autores, a interrupção dos imunossupressores no início da infecção por SARS-CoV-2 foi benéfico para o tratamento dos pacientes e metilprednisolona se mostrou benéfico na terapia desses pacientes.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6/8 critérios foram contemplados, revelando boa qualidade metodológica. Os autores não descreveram as características demográficas e um histórico médico detalhado.

REMDESIVIR

SÉRIE DE CASOS \ *ITÁLIA*

Nesta série de casos, os autores descrevem a experiência da terapia com o antiviral remdesivir (RDV) em quatro pacientes hospitalizados com pneumonia grave e dificuldade respiratória devido à COVID-19, inseridos em um programa de uso compassivo, aprovado pela EMA (European Medicines Agency). Os autores destacam que todos os pacientes estavam sendo tratados previamente com lopinavir/ritonavir ou darunavir/cobicistate (DRV/c), e também receberam hidroxicloroquina (HCQ), conforme recomendações clínicas italianas. Contudo, antes de iniciarem o tratamento com o RDV, a

administração desses antivirais foi interrompida. Os pacientes receberam uma dose de carga de RDV (200 mg), seguida de 100 mg/dia por via intravenosa, por até 10 dias. Durante essa terapia, 3 pacientes voltaram a receber HCQ em combinação com o RDV. Foram descritos os principais dados clínicos, bioquímicos e virológicos desses quatro pacientes durante a internação. Os autores relatam que o RDV foi interrompido em 1 paciente, que apresentou taquicardia ventricular polimórfica sustentada, com aumento do intervalo QT (torsade de pointes), com necessidade de ressuscitação cardíaca. Outro paciente morreu devido a falência de múltiplos órgãos. Três pacientes apresentaram sinais bioquímicos de lesão hepática (aumento de ALT e AST, variando de 5 a 8 vezes o limite superior normal). A contagem de linfócitos aumentou em todos os pacientes logo após o início do remdesivir. A presença de RNA viral nas amostras de *swab* nasal, detectada por RT-PCR, tornou-se negativa em três dos quatro pacientes após 3 dias de terapia. Como conclusão, os autores informam que observaram um efeito virológico *in vivo* do remdesivir em quatro pacientes gravemente enfermos com COVID-19, juntamente com uma carga significativa de eventos adversos. Embora limitada pelo baixo número de indivíduos estudados, essa experiência preliminar pode ser relevante para os médicos que tratam a COVID-19.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 03/10 critérios foram atendidos, indicando qualidade metodológica baixa. Um critério não pôde ser aplicado, uma vez que não houve análise estatística de dados no estudo. Os critérios de inclusão de pacientes não foram claramente descritos no artigo. Não houve menção de confirmação dos casos de COVID-19 por algum método válido (por exemplo, RT-PCR). Não ficou claro se a inclusão dos participantes foi de forma consecutiva, nem se houve inclusão completa. Não foi informado o tempo de seguimento dos pacientes. Não há informação sobre as características demográficas dos pacientes, nem foram reportadas as informações demográficas do(s) local(is)/clínica(s) onde o estudo foi executado. Em adição, o estudo é limitado pelo baixo número de indivíduos incluídos e pela heterogeneidade dos tratamentos recebidos antes e durante a administração do RDV.

DUPILUMABE

RELATO DE CASO \ *ALEMANHA*

Neste artigo, os autores relatam um caso de uma paciente asmática (53 anos e IMC 23,5), tratada com dupilumabe (anticorpo monoclonal), para reverter um quadro não controlado de rinossinusite crônica grave com pólipos nasais (RCGPN), e que desenvolveu uma infecção por COVID-19. Inicialmente tratada com prednisolona, a paciente foi internada em fev/2020 para possível tratamento alternativo da RCGPN, onde recebeu terapia com injeções subcutâneas de dupilumabe (300 mg). Em adição, foi prescrito para a paciente o furoato de mometasona (400 µg/dia), fluticasona/salmeterol (250/50 µg 2-0-2) e salbutamol, quando necessário. Após as injeções de dupilumab, o comprometimento do olfato, o corrimento nasal e o gotejamento pós-nasal (DPN) desapareceram e a congestão nasal continuou melhorando. Após viagem de 10 dias, a paciente desenvolveu febre e tosse, sendo diagnosticada com COVID-19 (RT-PCR). Continuou com as auto-injeções de dupilumabe, e duas semanas após o diagnóstico da COVID-19, a paciente teve melhora dos sintomas da doença. Algumas suposições feitas pelos autores,

para explicar o quadro leve de COVID-19 apresentado pela paciente incluem: 1- pode ser que a terapia em andamento com dupilumabe tenha reduzido a inflamação local e melhorado a respiração nasal da paciente (a melhoria da função sino-nasal pode ser essencial para o início do combate à COVID-19); 2- o número aumentado de eosinófilos apresentado pela paciente pode ter inibido a carga viral do SARS-COV-2; 3- a carga viral inicial de SARS-CoV-2 da paciente foi bastante baixa após a infecção, e o curso leve da doença não foi associado ao tratamento com dupilumabe. Os autores defendem que o dupilumabe modula a imunidade ao afetar as respostas imunes do tipo Th2. Dessa forma, alegam que é tentador especular que esse tipo de modulação possa ser benéfico no combate à COVID-19, e que o efeito positivo direto do dupilumabe nessa infecção não pode ser excluído.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 05/08 critérios foram atendidos, indicando qualidade metodológica razoável. Não há informação clara sobre as características demográficas da paciente. Não há informações sobre eventos adversos (danos) ou imprevistos descritos no artigo. Foi informado que a paciente recebeu dupilumabe apenas por um curto período antes da infecção por SARS-COV-2. Sendo assim, baseado nas observações feitas durante os ensaios clínicos com dupilumabe, que indicaram que o efeito total do dupilumabe no sistema imunológico ocorre a longo prazo, a associação entre seu uso e manifestações leves de COVID-19 deve ser feita com muita cautela.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Esse relato de caso se refere ao paciente, 63 anos, do sexo masculino, transplantado de fígado, por carcinoma hepatocelular (CHC) e em uso de baixa dose de imunossupressor. Doente renal em estágio final, em hemodiálise. Em sua história médica, refere: diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, doença vascular periférica e doença cardíaca com fração de ejeção preservada e tabagista. Foi admitido no hospital com sintomas da COVID-19, com testes para influenza A e B, sincicial, parainfluenza e outros negativos e com teste RT-PCR positivo para SARS-CoV-2. O resultado do exame de imagem por CT apresentou consolidações e opacidades pulmonares em vidro fosco. Um tratamento empírico foi iniciado: ceftriaxona 1 g/dia e azitromicina oral 500 mg/dia a fim de tratar uma possível pneumonia bacteriana secundária. No dia 04, azitromicina foi descontinuada e permaneceu com sintomas clínico de dor muscular, dor de cabeça e mal-estar. Nesse mesmo dia, iniciou a hidroxicloroquina (HCQ) (400mg, 2x/dia somente no 1° dia; seguido de 400mg, 1x/dia por 4 dias) com monitoramento, e ocorreu prolongamento do intervalo QTc. No dia 5 da internação, foi administrado cefepima (IV)/ vancomicina (IV) devido à febre alta. No dia 10, o paciente apresentou piora clínica, de imagens pulmonares, das zonas de consolidações, de CT. Apresentou também aumento progressivo de marcadores inflamatórios IL-06. No dia 12, recebeu tocilizumabe 800mg (9mg/kg). No 13 dia, obteve melhora clínica, cessando a dor abdominal, no peito e a febre. No dia 14, os antimicrobianos cefepima/ vancomicina foram descontinuados. Apesar de seus marcadores inflamatórios ainda apresentarem

níveis altos e RT-PCR positivo, o quadro clínico permaneceu sem febre e assintomático. Recebeu alta no dia 16 e não progrediu para doença aguda pulmonar grave. Em acompanhamento em seu centro de hemodiálise, o seu teste ainda positivo para SARS-CoV-2, no dia 19. No dia 27, em acompanhamento, o seu teste foi negativo, caracterizando uma infecção viral prolongada que pode ser explicada pelo seu comprometimento imunológico. Os autores concluem que o tocilizumabe pode ser uma terapia em potencial eficaz para a não progressão da doença para a fase mais severa, embora necessite de estudos clínicos e randomizados a fim de definir o momento exato do início da terapia na fase inflamatória, como imunomodulador, e sua eficácia na COVID-19.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7/8 critérios foram contemplados. Os autores não descrevem, de forma detalhada, a presença ou ausência de eventos adversos, embora o façam sobre a evolução clínica do paciente. A sua discussão foi discorrida, de forma ampla, de estudos na literatura e refere a necessidade da realização de estudos robustos com o uso do tocilizumabe na COVID-19.

ANTIBIÓTICOS, ANTIVIRAIS E ANTICOAGULANTES; ESTEROIDES E ANTI-HISTAMÍNICOS

CARTA AO EDITOR/ RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Relato de caso de paciente com histórico de infecção por COVID-19 e erupção cutânea de início tardio. Um trabalhador de hospital em uma das zonas mais atingidas na Itália, 47 anos de idade, com histórico de hipertensão e diminuição da tolerância à glicose, fez uma síncope durante o turno de trabalho, realizando uma tomografia computadorizada urgente. O laudo radiológico mostrou opacificações pulmonares em vidro fosco. Consequentemente, foram realizados *swabs* para COVID-19 em 25 de março de 2020, com resultado positivo para SARS-CoV-2. Resultados laboratoriais pertinentes na admissão revelaram apenas proteína C reativa elevada. Cuidados de suporte, antibióticos, antivirais e anticoagulantes (Ceftriaxona, Lopinavir/ ritonavir, hidroxicloroquina, enoxaparina) foram realizados com boa resposta clínica. Não foram observados febre alta nem sintomas respiratórios graves. Após dois resultados negativos, o paciente recebeu alta do hospital em 8 de abril de 2020. Quatro dias depois, o paciente relatou aparecimento de lesões persistentes, progressivas, eritematosas e com coceira. Os sintomas pioram rapidamente, então ele foi para UTI, onde recebeu esteroide intravenoso e anti-histamínico, com benefícios leves. O exame de sangue revelou um aumento nos glóbulos brancos, especialmente em neutrófilos. A consulta dermatológica revelou várias pústulas eritematosas elevadas, isoladas ou agrupadas, algumas com hiperpigmentação roxa central, localizadas predominantemente na cabeça, tronco e braços. Paciente queixou-se de prurido intenso. Houve suspeita de vasculite urticariforme. Na tentativa de descartar se essa manifestação clínica estava ligada à reativação viral, os swabs foram executados novamente, resultando negativos para SARS-CoV2. Exames de sangue para doenças autoimunes foram negativos. Foi realizada biópsia por punção e o exame histológico revelou hiperqueratose ortoqueratótica, espongiose, degeneração vacuolar focal de queratinócitos basais e exocitose linfocítica focal. Observou-se leve infiltrado inflamatório linfomorfonuclear da derme

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

superficial com componente neutrofílico perivascular mínimo, com aspectos ocasionais de danos na parede do vaso. Assim, o diagnóstico histopatológico de uma reação adversa medicamentosa foi estabelecido. Portanto, o paciente foi tratado como vasculite urticariforme devido a reação adversa a medicamentos. O tratamento foi realizado com prednisona, bilastina e pantoprazol, com autorização prévia de especialista em diabetes, devido à evidência de diabetes mellitus recente. Após 7 dias, o paciente apresentou remissão completa dos sintomas. Atualmente, casos de diferentes manifestações cutâneas relacionadas ao COVID-19 são frequentemente descritos.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7 de 8 critérios foram avaliados, o que revela qualidade metodológica satisfatória. A única limitação foi a falta de relato de lições aprendidas com o caso. Ademais, os autores apresentaram o relato de caso na forma de uma carta ao editor, o que provavelmente limitou o tamanho do relato.

TERAPIAS DIVERSAS

REVISÃO NARRATIVA \ CHINA

Foi realizada uma revisão dos achados clínicos sobre a relação entre coronavírus e doenças cardiovasculares com o objetivo de fornecer informações sobre prevenção e tratamento da COVID-19. De acordo com a revisão, a proporção de casos de COVID-19 com doenças cardiovasculares (DCV) foi maior que a de casos com outras comorbidades ou sem comorbidades, o que sugere que estes pacientes com DCV são mais suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2, assim como são mais propensos a evoluir para formas graves. São mencionados que os medicamentos mais utilizados durante a hospitalização são glicocorticoides, antivirais e antibióticos; e que efeitos adversos de prolongamento do intervalo QT podem ocorrer em consequência do uso de antivirais (lopinavir, ritonavir), antibióticos (azitromicina, moxifloxacina, levofloxacina), drogas antifúngicas, glicocorticoides e algumas drogas antiarrítmicas. Alguns estudos sugeriram que não há necessidade de pacientes com hipertensão interromperem o uso de IECA/BRA ou utilizarem outro medicamento anti-hipertensivo, não só para não piorar a condição da doença de base, como também por ter aparente efeito protetor. Metilprednisolona parece ser eficaz, embora estudos apontem alta mortalidade, que pode ser dose dependente. Remdesivir não reduz a mortalidade, mas tem efeito de encurtar o curso da doença em pacientes leves, o uso precoce pode ser a melhor indicação, mas necessita de pesquisas adicionais. Os autores concluem que o coronavírus pode causar lesão miocárdica, piorando o prognóstico de pacientes com lesão miocárdica complicada. Os mecanismos de lesão do miocárdio, assim como as opções de tratamento medicamentoso ainda precisam ser estudadas.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliar a qualidade de revisões narrativas. O artigo incluiu extensa literatura, porém, o enfoque foi nos mecanismos patogênicos das doenças cardiovasculares e sua interação com SARS-CoV-2 e outros coronavírus. Os tratamentos que podem interferir no prognóstico dos casos são mencionados de forma superficial.

CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIS

REVISÃO NARRATIVA \ *FRANÇA*

Os autores iniciam esse artigo de revisão abordando o mecanismo de invasão e disseminação do vírus SARS-CoV-2 nas células do hospedeiro, alegando que tais conhecimentos poderiam ajudar a encontrar novos alvos terapêuticos contra a COVID-19. Destacam que essa nova infecção tem um impacto significativo no sistema hematopoiético e na hemostasia, levando a várias complicações cardiovasculares. Tais observações têm levado os pesquisadores a desenvolver novas abordagens terapêuticas, como o uso de medicamentos anti-inflamatórios direcionados à anticoagulação ou a terapias com células-tronco. Defende, portanto que uma melhor compreensão da fisiopatologia da COVID-19, em particular dos distúrbios hematológicos causados pela doença, ajudará a escolher estratégias de tratamento apropriadas. Neste sentido, a partir de dados da literatura sobre o mecanismo de ação pró-angiogênico das células tronco mesenquimais (CTM), os autores especulam que essas células podem, durante a infecção por SARS-COV-2, modular a inflamação em torno das células endoteliais, acelerando sua recuperação após lesão vascular induzida pela COVID-19. São apresentadas e discutidas nesta revisão, informações sobre alguns ensaios clínicos em andamento, onde a eficácia dessas CTM estão sendo testadas em pacientes com COVID-19. Em conclusão, os autores defendem que o transplante de células-tronco mesenquimais pode ser uma excelente resposta à síndrome de liberação de citocinas e a distúrbios vasculares, e alertam que será preciso combinar várias terapias farmacológicas para ter sucesso no combate à forma crítica da COVID-19.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores apresentaram referências científicas coerentes com as ideias defendidas. Foram mencionados vários estudos sobre a fisiopatologia da COVID-19 e suas implicações hematológicas e endoteliais, bem como estudos recentes sobre o mecanismo de infecção viral e seus possíveis receptores. Os autores discutem o andamento de alguns ensaios clínicos e alguns achados principais, que endossam o uso das células mesenquimais na terapia da COVID-19. Observa-se, contudo, que essa discussão sobre os ensaios clínicos se deu de forma superficial. Não foram discutidos os delineamentos dos estudos, nem suas fragilidades metodológicas. Será necessário aguardar os resultados desses estudos para verificar a eficácia dessas células no combate à COVID-19.

INIBIDORES DA IL-6

REVISÃO NARRATIVA \ *ITÁLIA*

Em alguns pacientes, a progressão da COVID-19 leva à tempestade de citocinas, dentre as quais a IL-6 desempenha um papel crucial. Nesta revisão, o autor mostra como a IL-6 tem propriedades pró e anti-inflamatórias, dependendo da via da transdução, e sugere o uso de SGP130Fc para atuar apenas sobre a via pró-inflamatória, que poderia ser uma opção melhor do que segmentar as vias ou usar um inibidor como o IL-6. Segue trazendo um levantamento da literatura com o uso deste composto em ensaios pré-clínicos

bem sucedidos, o que indicaria o seu uso para tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2. Como reconhece que a indicação do composto ainda não pode ser feita, discute a possibilidade do uso de outros possíveis inibidores da via da IL-6, como o ruxolitinibe, que atua sobre a via das JAK quinases e o baricinitibe, inibidor da via JAK-STAT e cujo uso na COVID-19 foi sugerido por inteligência artificial.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Apesar de um bom levantamento das evidências da via da IL-6 ser alvo para tratamento d COVID-19, o autor se baseia principalmente em resultados de estudos pré-clínicos e análises de inteligência artificial. Para que uma indicação possa ser efetivamente feita, são necessários estudos clínicos que atestem a eficácia dessas propostas terapêuticas.

ESTABILIZADORES DE MASTÓCITOS, ANTAGONISTAS DE LEUCOTRIENOS E ANTI-HISTAMÍNICOS

REVISÃO NARRATIVA \ *REINO UNIDO*

Trata-se de revisão narrativa que explora a possibilidade de utilização de estabilizadores de mastócitos, antagonistas de leucotrienos e anti-histamínicos para tratamento de COVID-19. Os autores levantam essa possibilidade levando em conta que SARS-CoV-2 ativa a liberação de mastócitos que, por sua vez, liberam citocinas pró-inflamatórias e mediadores broncoconstritores, como histamina e leucotrieno. Esse processo tem implicação direta na inflamação pulmonar de acometidos por COVID-19, considerado com principal causa de formas graves e óbitos. Em levantamento bibliográfico, os autores não encontraram estudos primários sobre a eficácia dessas classes de drogas contra COVID-19, referindo-se em especial a montelucaste, cetotifeno e salbutamol. Contudo, pontuam que esses fármacos mostraram eficácia para atenuar crises alérgicas e processos inflamatórios no pulmão decorrente de outras doenças, como gripe comum. Neste contexto, seus efeitos devem ser considerados em investigações clínicas contra COVID-19.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação metodológica de revisões narrativas. O estudo em questão investiga uma possibilidade de tratamento de COVID-19 pouco explorado na literatura, resultando em número limitado de evidências. Mesmo assim, há apontamentos sobre os termos e estratégias de busca implementadas assim como evidências da eficácia dos fármacos em outras doenças, evidenciando novas rotas e estratégias para o combate à COVID-19.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

PLASMA CONVALESCENTE, IMUNOGLOBULINA, INTERFERON RECOMBINANTE TIPO 1, TOCILIZUMABE, CORTICOIDES, ANTICORPOS MONOCLONAIS

REVISÃO NARRATIVA \ *IRÃ*

Trata-se de revisão narrativa que explora algumas possibilidades de tratamento de COVID-19. Terapia com plasma convalescente: mostrou eficácia no tratamento de influenza e SARS-COV. Alguns relatos e séries de caso vem demonstrando sua eficácia também no combate de SARS-CoV-2, porém, estudo clínicos são necessários. Imunoglobulina intravenosa: tratamento imunomodulatório com efeito positivo contra diversos agravos, como sepse, parvovírus, HIV e diversas bactérias. Com relação à COVID-19, estudos tem demonstrado sucesso quando a terapia é utilizada precocemente. Interferon recombinante tipo I: tem efeito sobre a replicação viral e mostrou-se especialmente eficaz em estudos in-vitro. Anticorpos monoclonais: estudos in-vitro mostram potencial para bloquear a proteína S e impedir endocitose. Tocilizumabe: inibidor do receptor da interleucina-6, tem efeito sobre a tempestade de citocinas e alguns relatos de caso demonstram eficácia contra COVID-19. Corticoides: pode ter efeito sobre a replicação viral, em especial ciclesonida, foi eficaz contra SARS-CoV e rubéola. Metilprednisolona tem sido usada em alguns estudos contra SARS-CoV-2 e com alguns relatos positivos. Os autores discutem que os alvos para estudos sobre tratamento de SARS-CoV-2 devem ser focados, sobretudo, no mecanismo de entrada do vírus na célula e características do vírus que o faz escapar do sistema imune.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação metodológica de revisões narrativas. As principais limitações desse estudo são as ausências de informações sobre estratégias de busca de artigos e critérios de inclusão/exclusão. Além disso, o estudo trata de um número limitado de possíveis terapias e os diversos resultados que são apresentados na literatura especializada. Em resumo, o artigo não contribui significativamente para discussões sobre o tema.

REFERÊNCIAS

1. Chacko J, Brar G, Premkumar R. **Hydroxychloroquine in COVID-19: A systematic review and meta-analysis**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.14.20101774
2. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, Griffini S, Grovetti E, Torri A, *et al.* **Complement activation in patients with covid-19: a novel therapeutic target, Journal of Allergy and Clinical Immunology (2020), doi: https://doi**.org/10.1016/j.jaci.2020.05.006.
3. Gremese E, Cingolani A, Bosello SL, Alivernini S, Tolusso B, Perniola S, *et al.* **Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.05.14.20094144. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/18/2020.05.14.20094144.abstract
4. Mahévas, M, Tran, V-T, Roumier, M, Chabrol, A, Paule, R, Guillaud, C, *et al.* **Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data**. BMJ, m1844. doi:10.1136/bmj.m1844 .
5. Tschopp J, L'Huillier AG, Mombelli M, Mueller NJ, Khanna N, Garzoni C, *et al.* **First experience of SARS-CoV-2 infections in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study**. Am J Transplant [Internet]. 2020 May 15;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1111/ajt.16062
6. Ramaswamy M, Mannam P, Comer R, Pharm ES, McQuaid DB, Schmidt M. **Off-Label Real World Experience Using Tocilizumab for Patients Hospitalized with COVID-19 Disease in a Regional Community Health System: A Case-Control Study**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.14.20099234.
7. Safavi F, Nourbakhsh, Azimi AR. **B-cell depleting therapies may affect susceptibility to acute respiratory illness among patients with Multiple Sclerosis during the early COVID-19 epidemic in Iran**. Mult Scler Relat Disord. 2020;(January). Available from: https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102195 MSARD
8. Nakajima K, Ogawa F, Sakai K, Uchiyama M, Oyama Y, Kato H, *et al.* **A Case of Coronavirus Disease 2019 Treated With Ciclesonide**. Mayo Clinic Proceedings [Internet]. [citado 19 de maio de 2020]; Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.007.
9. Ketcham SW, Adie SK, Malliett A, Abdul-Aziz AA, Bitar A, Grafton G, *et al.* **Coronavirus Disease 2019 in Heart Transplant Recipients in Southeastern Michigan – Case Series**. J Card Fail [Internet]. 14 de maio de 2020; Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7224667/
10. Cheng DR, Wen JQ, Liu ZZ, Lv TF, Chen JS. **Coronavirus disease 2019 in renal transplant recipients: report of two cases**. Transplant infectious disease. (2020) doi: https://doi.org/10.1111/tid.13329
11. Durante-Mangoni E, Andini R, Bertolino L, *et al.* **Early experience with remdesivir in SARS-CoV-2 pneumonia [published online ahead of print, 2020 May 16]**. Infection. 2020;1-4. doi:10.1007/s15010-020-01448-x
12. Förster-Ruhrmann U, Szczepek AJ, Claus Bachert h, Heidi Olze h, COVID-19 infection in a patient with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps during therapy with dupilumab, Journal of Allergy and Clinical Immunology (2020), doi: https://doi.**org/10**.1016/j.jaci.2020.05.005.
13. Hammami MB, Garibaldi B, Shah P, Liu G, Jain T, Chen PH, *et al.* **Clinical Course of COVID-19 in a Liver Transplant Recipient on Hemodialysis and Response to Tocilizumab Therapy: A Case Report**. Am J Transplant. 2020 May 2;. doi: 10.1111/ajt.15985. [Epub ahead of print]

14. Skroza N, Bernardini N, Balduzzi V, Mambrin A, Marchesiello A, Michelini S, *et al.* **A late onset widespread skin rash in a previous Covid-19 infected patient: viral or multidrug effect? J Eur Acad Dermatology Venereol [Internet]**. 2020 May 18;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1111/jdv.16633
15. Zhao M, Wang M, Zhang J, Ye J, Xu Y, Wang Z, *et al.* **Advances in the Relationship Between Coronavirus Infection and Cardiovascular Diseases**. Biomedicine and amp; Pharmacotherapy (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110230
16. Debuc B, Smadja DM. **Is COVID-19 a New Hematologic Disease? Stem Cell Rev Reports [Internet]**. 2020; Available from: https://doi.org/10.1007/s12015-020-09987-4
17. Magro G. **SARS-CoV-2 and COVID-19: is interleukin-6 (IL-6) the 'culprit lesion' of ARDS onset? What is there besides Tocilizumab? SGP130Fc**. Cytokine X. 2020 May 14:100029. doi: 10.1016/j.cytox.2020.100029.
18. Raymond M, Ching-A-Sue G, Hecke O Van. **Mast cell stabilisers , leukotriene antagonists and antihistamines: A rapid review of effectiveness in COVID-19**. Oxford COVID-19 Evid Serv Team Cent Evidence-Based Med Nuff Dep Prim Care Heal Sci Univ Oxford [Internet]. 2020; Available from: https://www.cebm.net/covid-19/mast-cell-stabilisers-leukotriene-antagonists-and-antihistamines-a-rapid-review-of-effectiveness-in-covid-19/
19. Saghazadeh A, Rezaei N. **Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: Anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids**. Int Immunopharmacol [Internet]. 2020;84:106560. Available from: https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106560
20. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 15:página 1-página 39

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (20 de maio de 2020)**. 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 19/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04393038	-	ABX464	Placebo	Recrutando	19/05/2020	Abivax S.A.
2	NCT04394117	-	Bloqueadores de receptor de angiotensina	-	Ainda não recrutando	19/05/2020	The George Institute
3	NCT04394442	-	Hidroxicloroquina	-	Recrutando	19/05/2020	Samah Lutfy; Zagazig University
4	NCT04394416	-	Imatinibe	Placebo	Ainda não recrutando	19/05/2020	University of Maryland, Baltimore
5	NCT04393311	-	Ulistatina	Placebo	Ainda não recrutando	19/05/2020	Stanford University
6	NCT04393246	-	EDP1815; Dapagliflozin; Ambrisentan	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	19/05/2020	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust
7	NCT04394208	-	Silymarin	Placebo	Ainda não recrutando	19/05/2020	Cairo University
8	NCT04392531	-	Ciclosporina	Placebo	Recrutando	19/05/2020	Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz
9	NCT04393051	-	Baricitinibe	-	Ainda não recrutando	19/05/2020	Azienda Ospedaliero, Universitaria Pisana
10	NCT04392973	-	Favipiravir e hidroxicloroquina	-	Ainda não recrutando	19/05/2020	King Abdullah International Medical Research Center
11	NCT04392778	Terapia celular	Tratamento com células mesenquimais estromais	-	Recrutando	19/05/2020	SBVú Dr. Sadi Konuk Eğüitim ve Ara≈ütƒ±rma Hastanesi|Istinye University|Regenerative Medicine and Stem Cell Production Center Liv MedCell|Liv Hospital (Ulus)

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 19/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
12	NCT04394377	-	Rivaroxabana seguida de enoxaparina/ heparinanão fracionada quando necessário	-	Ainda não recrutando	19/05/2020	Brazilian Clinical Research Institute; Hospital Israelita Albert Einstein
13	NCT04393727	-	Plasma convalescente	-	Recrutando	19/05/2020	Azienda Ospedaliero, Universitaria Pisana
15	NCT04393792	-	Drug: Povidone-Iodine|Drug: Normal saline	-	Recrutando	19/05/2020	Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust
16	NCT04392713	-	Ivermectina	-	Recrutando	19/05/2020	Combined Military Hospital, Pakistan
17	NCT04393415	-	Células tronco	-	Ainda não recrutando	19/05/2020	Aljazeera Hospital

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/20	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19 Brasil II: Pacientes Graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/20	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/20	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-INI/FIOCRUZ
5	01/04/20	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/20	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/20	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/20	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/20	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/20	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/20	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/20	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/20	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/20	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) — Brace Corona trial	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/20	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/20	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/20	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/20	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/20	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/ FIOCRUZ Minas
21	11/04/20	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/20	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/20	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/20	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de infecção pelo novo Coronavírus 2019 (SARS-CoV-2)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
27	17/04/20	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/20	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/20	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUCMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/20	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/20	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	27/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de celulas-tronco mesenquimais em pacientes com Covid-19.	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul — HCPA/UFRGS
35	30/04/2020	Avaliação das Características Clínicas, Laboratoriais e Prognóstico de Pacientes com Lesão Cardíaca Infectados pelo COVID-19 ou Cardiotoxicidade pelo Tratamento com Hidroxicloroquina ou Azitromicina: CORONAHEART Registry	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — HCFMUSP
36	04/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antônio Prudente Hospital A. C. Camargo Cancer Center
37	04/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
38	04/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com Covid-19 e preditores de gravidade: Ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência — SP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
39	07/05/2020	Monitorização dos efeitos cardiovasculares da Hidroxicloroquina/Azitromicina em pacientes com COVID-19	Universidade Federal de São Paulo Unifesp
40	12/05/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira de Educação e Assistência
41	12/05/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
42	12/05/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
43	12/05/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz dediminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
44	15/05/20	O papel de intervenções de saúde tele-guiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	15/05/20	Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
46	16/05/20	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
47	16/05/20	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
48	16/05/20	ESTUDO CONTROLADO DE FASE IIb, DUPLO CEGO E RANDOMIZADO PARA AVALIAR EFICÁCIA E SEGURANÇA DA IVERMECTINA EM PACIENTES COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
49	19/05/20	AVALIAÇÃO DO USO DE IVERMECTINA ASSOCIADO A LOSARTANA PARA PROFILAXIA DE EVENTOS GRAVES EM PACIENTES COM DOENÇA ONCOLÓGICA ATIVA E DIAGNÓSTICO RECENTE DE COVID-19.	Fundação Faculdade de Medicina
50	20/05/20	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
51	20/05/20	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
52	21/05/20	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

DISQUE SAÚDE 136